

LAPATINIB NEL TUMORE MAMMARIO METASTATICO HER2-POSITIVO SUGGERIMENTI DALL'ESMO 2014

Grazia Arpino¹ e Annalisa Milano²

¹Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II, Napoli;

²Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, 'Sapienza' Università di Roma, Ospedale Sant'Andrea, Roma

Reprint from Tumori, Volume 100, Number 6, November-December 2014



Il Pensiero Scientifico Editore

LAPATINIB NEL TUMORE MAMMARIO METASTATICO HER2-POSITIVO: QUANDO UTILIZZARLO E COME MIGLIORARE LA COMPLIANCE DELLE PAZIENTI AL TRATTAMENTO SUGGERIMENTI DALL'ESMO 2014

Grazia Arpino¹ e Annalisa Milano²

¹Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II, Napoli;

²Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, 'Sapienza' Università di Roma, Ospedale Sant'Andrea, Roma

L'Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) è un importante recettore per fattori di crescita appartenente alla famiglia dei recettori HER che regola la proliferazione, la differenziazione e la sopravvivenza cellulare. Nelle donne affette da tumore della mammella, l'amplificazione/iperespressione di HER2 (HER2+), presente in circa il 20-25% dei casi, è associata ad una maggiore aggressività tumorale e, in assenza di trattamento, ad una minore sopravvivenza globale rispetto alle donne il cui tumore non ha HER2 amplificato o iperespresso (HER2-)¹.

Globalmente, circa 372.000 casi di carcinoma mammario metastatico HER2+ sono diagnosticati ogni anno. Le terapie per questo sottotipo di tumore della mammella prevedono l'impiego di farmaci biologici di ultima generazione che riconoscono come target molecolare proprio il recettore HER2 o altri recettori membri della stessa famiglia. Ad oggi, a dispetto dei progressi terapeutici ottenuti in questa patologia, esistono ancora profonde differenze nel trend della mortalità tra diverse regioni geografiche. Ciò è probabilmente dovuto all'alto costo dei trattamenti molecolari indicati in questo setting e all'impossibilità, per alcuni sistemi sanitari, di sostenere tali spese^{2,3}.

L'anticorpo monoclonale umanizzato trastuzumab si lega al dominio extracellulare del recettore HER2 bloccandone l'attivazione. L'introduzione del trastuzumab in associazione al paclitaxel nell'algoritmo terapeutico della paziente con tumore meta-

statico HER2+ ha drammaticamente cambiato la storia naturale di questa malattia, rendendo la prognosi a 5 anni sovrapponibile a quella di pazienti con tumore HER2-⁴. La resistenza che si instaura al trattamento con trastuzumab dopo periodi di tempo variabili rappresenta però uno dei limiti maggiori che preclude la guarigione di queste pazienti. I meccanismi di resistenza ad oggi conosciuti includono il crosstalk di HER2 con altri recettori della famiglia HER, con il recettore per l'insulin-like growth factor-1 (IGF1R) o con il recettore degli estrogeni (ER), l'aumentata attivazione della pathway PI3K/Akt/mTor dovuta a mutazioni attivanti o la down-regulation del recettore HER2 stesso⁵.

Varie molecole sono state sviluppate negli ultimi anni nel tentativo di superare la resistenza tumorale al trastuzumab.

Il lapatinib, una piccola molecola che compete con il sito di legame dell'ATP presente nel dominio intracellulare di EGFR e HER2, inibisce la trasmissione del segnale attivato dal recettore HER2 con un meccanismo diverso dal blocco del dominio extracellulare praticato dal trastuzumab. Il lapatinib esplica pertanto un'attività antitumorale distinta da quella di trastuzumab⁶ e, utilizzato nella pratica clinica dal 2007, è attualmente indicato nelle donne con tumore mammario metastatico HER2+ in combinazione con capecitabina⁷, letrozolo⁸ e trastuzumab⁹.

Il pertuzumab è un altro anticorpo monoclonale umanizzato, più recente del trastuzumab,

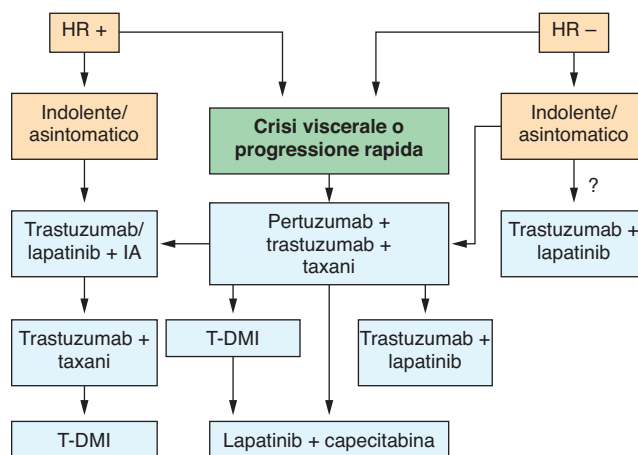
che agisce inibendo l'attività del recettore HER2 di cui ne lega un epitopo extracellulare (il subdominio II) differente rispetto a quello legato dal trastuzumab. Come già osservato per il trastuzumab, anche il pertuzumab può stimolare la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente, che, per entrambi i farmaci, ne potenzia l'attività antitumorale.

Il trastuzumab emtansine (TDM1) si è recentemente aggiunto all'armamentario terapeutico diretto contro i tumori HER2+. Il TDM1 è una molecola composta dall'anticorpo monoclonale trastuzumab, cui è stato associato l'agente chemioterapico DM1, un inibitore del fuso mitotico che provoca morte cellulare una volta internalizzato nella cellula. Il TDM1 sfrutta quindi due meccanismi d'azione: si lega al recettore HER2, inibendone la trasmissione del segnale, e fa sì che il chemioterapico DM1 venga internalizzato selettivamente dalle cellule tumorali HER2 positive, determinandone la distruzione selettiva.

A dispetto dell'enorme sviluppo che la pipeline dei farmaci anti HER2 ha avuto negli ultimi anni, l'impiego di queste molecole ad alto contenuto tecnologico ed innovativo è spesso limitato da problemi di rimborsabilità e sostenibilità degli alti costi ad essi attribuiti. È necessario però sottolineare che, a prescindere dai problemi burocratici che ne possono limitare l'utilizzo, devono essere le caratteristiche cliniche delle pazienti a guidare in modo prioritario qualsiasi scelta terapeutica. In particolare lo stato recettoriale, le precedenti terapie praticate con relativo profilo di tossicità correlata, l'intervallo libero da malattia, il carico di malattia, il performance status, le comorbidità, la necessità di un rapido controllo dei sintomi e della malattia, le preferenze della paziente sono fattori imprescindibili per stabilire l'iter terapeutico più appropriato possibile per una data paziente¹⁰. In conformità a queste considerazioni, il professor Johnson, esperto di patologia mammaria, ha proposto durante l'ESMO 2014 un interessante algoritmo terapeutico mostrato nella Figura 1.

FIGURA 1

Algoritmo terapeutico per il trattamento del carcinoma mammario HER2+ proposto da Stephen Johnson durante l'ESMO 2014 (l'indicazione di lapatinib in associazione con trastuzumab non ha ancora ottenuto la classificazione ai fini del prezzo e della rimborsabilità da parte di AIFA)



FOCUS SULLE METASTASI CEREBRALI

Si stima che circa il 30-50% delle pazienti con tumore mammario HER2+ sviluppi metastasi cerebrali. Ciò sembra essere dovuto ad un particolare tropismo dei tumori HER2+ per questa sede¹¹ e alla terapia con trastuzumab che, a fronte di un eccellente controllo extracranico, non riesce ad esplicare un'efficace azione antitumorale a livello cerebrale nel caso siano presenti metastasi misconosciute¹². Il trastuzumab infatti, dato il suo alto peso molecolare (145 kDa), non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, permeabile a molecole di dimensioni e peso minori. Secondo le linee guida ASCO più recenti, la scelta del trattamento più appropriato in caso di metastasi cerebrali dipende dalla sede e dal numero delle metastasi, dalla prognosi della paziente, dall'eventuale presenza di effetto massa e dalla fattibilità di trattamenti locali quali la radiocirurgia stereotassica (SRS), la resezione chirurgica o la radioterapia whole brain (WBRT). Si può considerare inoltre la terapia sistemica per trattare una paziente con metastasi cerebrali in assenza di sintomi, in caso di malattia cerebrale non bulky

allo scopo di posticipare la terapia radiante che, pur restando l'opzione di elezione, induce tossicità neurologica importante. Un'ulteriore indicazione alla terapia sistemica è prevista nella paziente che sviluppa una progressione della malattia intracranica dopo WBRT o SRS e che non è candidata per la re-irradiazione¹³. In entrambi questi contesti l'unico regime terapeutico efficace a livello del sistema nervoso centrale è rappresentato dalla combinazione lapatinib-capecitabina sulla scorta dei risultati dello studio di fase II LANDSCAPE¹⁴.

Lo studio LANDSCAPE ha arruolato 45 pazienti affette da metastasi cerebrali multiple da carcinoma mammario HER2+ (sono state escluse pazienti con lesioni cerebrali singole operabili o precedentemente sottoposte a radioterapia o radiochirurgia). Le risposte obiettive cerebrali, definite come una riduzione volumetrica del 50% delle lesioni cerebrali senza la necessità di aumentare il dosaggio degli steroidi, sono state del 65,9% (IC 95%: 50,1-79,5). Complessivamente il 96% delle pazienti è risultato valutabile a livello cerebrale secondo i criteri RECIST con i seguenti tassi di risposte: 2 (5%) risposte complete, 22 (52%) risposte parziali (in totale 24,57% risposte obiettive), 15 (36%) stabilità di malattia e 3 (7%) progressione (Figura 2).

L'efficacia del lapatinib a livello cerebrale è dovuta al suo basso peso molecolare (1 KDa), che consente il superamento della barriera ematoencefalica e il raggiungimento a livello cerebrale di concentrazioni elevate (Figura 3)^{15,16}.

LAPATINIB, UN ESEMPIO DI TERAPIA ORALE ANTITUMORALE: COME MIGLIORARE L'ADERENZA DELLE PAZIENTI

Il lapatinib fa parte delle terapie antitumorali orali, il cui sviluppo negli ultimi 20 anni è aumentato di circa il 25% data la maggiore comodità per la paziente e il minore utilizzo delle risorse ospedaliere¹⁷ (si riducono gli accessi day hospital terapeutici, non essendo necessaria alcuna infusione endovenosa).

FIGURA 2

Risultati dello studio LANDSCAPE

Cambio volumetrico SNC	n = 44	%
Riduzione ≥80%	9	20
Riduzione 50-<80%	20	45
Riduzione 20-<50%	6	14
Riduzione >0-<20%	2	5
Progressione	7	16

Risposta oggettiva SNC

29/44 = 65,9% (IC 95%: 50,1-79,5)

Valutazione RECIST SNC	n = 42	%
Risposta completa	2	5
Risposta parziale	22	52
Stabilità di malattia	15	36
Progressione	3	7

Risposta oggettiva SNC

24/42 = 57% (IC 95%: 41/72)

Valutazione RECIST extra-SNC	n = 34	%
Risposta completa	1	3
Risposta parziale	14	41
Stabilità di malattia	16	47
Progressione	3	9

Risposta oggettiva extra-SNC

15/34 = 44,1% (IC 95%: 27-62)

TTP mediana: 5,5 mesi

(IC 95%: 4,3-6,0)

OS mediana: 17,0 mesi

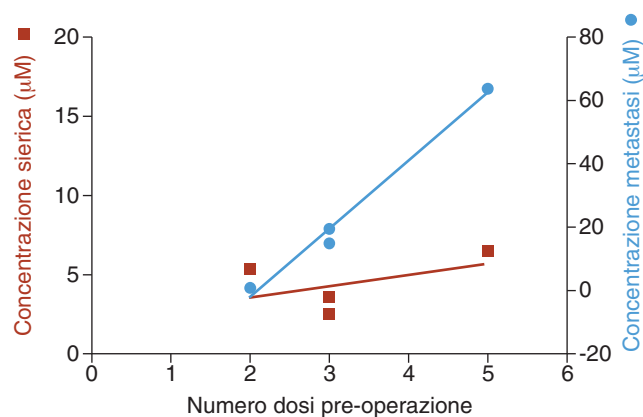
(IC 95%: 13,7-24,9)

Mediana alla WBRT: 8,3 mesi

(IC 95%: 5,4-9,1)

FIGURA 3

Dopo somministrazione di lapatinib + capecitabina si è riscontrata una concentrazione clinicamente rilevante delle due molecole a livello delle metastasi cerebrali di pazienti affette da carcinoma della mammella



Nonostante questi innegabili vantaggi, l'aderenza alle terapie orali croniche non è sempre ottimale. Nel 20% circa dei casi si verifica infatti un'interruzione precoce della terapia o vengono assunte dosi inferiori a quelle prescritte.

La mancata aderenza al regime terapeutico orale spesso dipende dalla scarsa conoscenza dei rischi/benefici connessi al trattamento (le pazienti non sempre hanno chiare le tossicità correlate al trattamento e la finalità dello stesso: curativo o palliativo), dalla complessità della modalità di assunzione in relazione ai pasti, dall'assenza di un programma di follow-up definito o di un supervisore, dalla lunga durata della terapia e dallo scarso supporto familiare/sociale. A ciò si aggiunge, come fattore limitante, l'età. In genere le pazienti anziane tendono ad iniziare la terapia con ritardo e a interromperla prima, anche a causa delle tante comorbidità spesso presenti¹⁸. Questa non corretta aderenza al trattamento comporta un'alta incidenza di eventi avversi correlati¹⁹.

Al fine di ottimizzare l'aderenza alle terapie orali antitumorali, è necessario che pazienti e *caregiver* non siano lasciati soli. Il web non deve costituire l'unica fonte di informazione disponibile, in quanto fornisce spesso indicazioni errate e fuorvianti, e gli operatori sanitari devono avere conoscenze specifiche circa gli effetti collaterali e i limiti legati alla scarsa compliance alle terapie orali e circa le tecniche per migliorare l'aderenza alla stessa. La comunicazione tra medico e paziente in questi casi assume un ruolo fondamentale. Potrebbe essere utile a tal proposito un ruolo attivo degli infermieri per monitorare la compliance e identificare i problemi e le barriere che possono limitare l'aderenza alla terapia. Un aggiornamento continuo e strutturato sulle modalità di somministrazione delle terapie orali potrebbe trasformare l'infer-

miere in un coach per gli altri operatori sanitari. Sarebbe importante creare un gruppo multiprofessionale costituito da oncologi medici, infermieri specializzati e farmacisti, con obiettivi organizzativi ed educazionali in grado di ottimizzare l'aderenza alle terapie orali e di ottenere una maggiore sicurezza per i pazienti e migliori risultati clinici.

CONCLUSIONI

Durante la discussione tenutasi all'ESMO 2014 sulle modalità di trattamento delle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ sono emersi diversi spunti di riflessione. Innanzitutto, a fronte dello sviluppo di farmaci sempre più innovativi ed efficaci, continuano a permanere profonde differenze nell'utilizzo di queste molecole a causa della disponibilità, delle approvazioni degli enti regolatori e della rimborsabilità, diverse da paese a paese. Questi fattori, dovuti all'alto costo che impatta in maniera significativa sul sistema sanitario nazionale e impone limiti e razionalizzazioni delle risorse, condizionano di fatto la scelta del trattamento e del possibile algoritmo terapeutico più appropriato per la paziente. È oggi prioritario ottimizzare il trattamento delle pazienti con malattia HER2+ in base alle caratteristiche cliniche e alla sede delle metastasi. Nel caso di metastasi cerebrali, l'associazione lapatinib-capecitabina è il trattamento sistemico di scelta secondo le linee guida ASCO con possibile intento terapeutico. Come per tutte le terapie orali, anche per la somministrazione di questa combinazione è necessario migliorare l'aderenza delle pazienti all'assunzione delle compresse, attraverso nuovi metodi di monitoraggio e l'eventuale creazione di un team multidisciplinare in cui un infermiere dedicato possa avere un ruolo cardine.

BIBLIOGRAFIA

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-182.
2. Globocan 2014, World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>
3. Benjamin L, Buthion V, Iskudjian M et al: Budget impact

- analysis of the use of oral and intravenous anti-cancer drugs for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *Med Econ* 2013; 16 (1): 96-107.
4. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU et al: Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010; 28 (1): 92-98.
 5. Brufsky AM: Current Approaches and emerging directions in HER2-resistant breast cancer. *Breast Cancer* 2014; 8: 109-118.
 6. Scaltriti M, Verma C, Guzman M et al: Tyverb®, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab dependent cell cytotoxicity. *Oncogene* 2009; 28: 803-814.
 7. Cameron D, Casey M, Press M et al: A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 577-589.
 8. Johnston S, Pippen J jr, Pivot X et al: Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5538-5546.
 9. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al: Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2585-2592.
 10. Cardoso F, Costa A, Norton L et al: 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012; 21: 242-252.
 11. Lekanidi K, Evans AL, Shah J et al: Pattern of brain metastatic disease according to HER-2 and ER receptor status in breast cancer patients. *Clin Radiol* 2013; 68 (10): 1070-1073.
 12. Azim HA & Azim HA Jr: Systemic treatment of brain metastases in HER2-positive breast cancer: current status and future directions. *Future Oncol* 2012; 8 (2): 135-144.
 13. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S et al: Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor2-positive breast cancer and brain metastases: American of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32 (19): 2100-2108.
 14. Bachelot T, Romieu G, Campone M et al: Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (1): 64-71.
 15. Taskar KS, Rudraraju V, Mittapalli RK et al: Lapatinib distribution in HER2 overexpressing experimental brain metastases of breast cancer. *Pharm Res* 2012; 29: 770-781.
 16. Morikawa A, Peereboom DM, Smith QR et al: Clinical evidence for drug penetration of capecitabine and lapatinib uptake in resected brain metastases from women with metastatic breast cancer. <http://meetinglibrary.asco.org/content/83417?media=vm>
 17. Faithfull S, Deery P: Implementation of capecitabine (Xeloda) into a cancer centre: UK experience. *Eur J Oncol Nurs* 2004; 8 (Suppl 1): S54-S62.
 18. Sheppard VB, Faul LA, Luta G et al: Frailty and adherence to adjuvant hormonal therapy in older women with breast cancer: CALGB protocol 369901. *J Clin Oncol* 2014; 32 (22): 2318-2327.
 19. Regnier Denois V, Poirson J, Nourissat A et al: Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. *Eur J Cancer Care* 2011; 20 (4): 520-527.